



Through the looking glass

Confocal microscopy imaging of basal cell carcinoma

D.J. Kadouch

Op 18 oktober 2017 promoveerde Daniel Kadouch aan de Universiteit van Amsterdam op het proefschrift *Through the looking glass: confocal microscopy imaging of basal cell carcinoma*. Zijn promotor was prof. dr. M.A. de Rie en zijn copromotoren waren dr. A. Wolkerstorfer en dr. M.W. Bekkenk.



Daniel Kadouch ontvangt zijn bul van prof. dr. Chantal van der Horst in aanwezigheid van zijn promotor prof. dr. Menno de Rie.

In dit proefschrift wordt de klinische toepasbaarheid van niet-invasieve reflectie confocale microscopie (RCM) in een nieuwe werkwijze voor de behandeling van het basaalcelcarcinoom (BCC) besproken en beoordeeld. Het doel van dit proefschrift was om de effectiviteit van een zogenoemde one-stop-shop, gebruikmakend van in vivo RCM als diagnostisch hulpmiddel, voor de chirurgische behandeling van BCC's te evalueren. Een one-stop-shop houdt in dat diagnose en behandeling op dezelfde dag van het initieel consult plaatsvinden.

HOOFDSTUK 1

De algemene introductie in hoofdstuk 1 beschrijft de stijgende incidentie van huidkanker. BCC is de meest voorkomende

vorm van huidkanker en leidt tot een toenemende last voor zowel patiënt als huidige zorgsystemen. Daarnaast wordt ook een introductie gegeven over niet-invasieve beeldvormende technieken van de huid voor de dagelijkse praktijk.

HOOFDSTUK 2

De huidige behandeling van BCC berust op het histopathologische subtype. Hoewel een punchbiopt routinematig wordt uitgevoerd om de diagnose van klinisch suspecte BCC te bevestigen, wordt de betrouwbaarheid bij het identificeren van het meest agressieve subtype betwijfeld. Daarom hebben we een systematische review uitgevoerd.

In hoofdstuk 2 werd in elektronische databanken gezocht naar

Dermatoloog, Centrum Oosterwal, Alkmaar

artikelen over dit onderwerp. De referentiestandaard werd gedefinieerd als de uitkomst van histopathologische analyse van chirurgisch excisieweefsel. De kwaliteit van alle gevonden studies werd geëvalueerd met behulp van de *Quality Assessment of Diagnostic Studies* (QUADAS)-tool om het risico op bias te beoordelen. 5 artikelen, met in totaal 1285 punchbiopten bewezen primaire BCC's, voldeden aan de inclusiecriteria. Alhoewel een beperkt aantal publicaties dit onderwerp heeft onderzocht, vonden wij dat een punchbiopt een agressief BCC-subtype kan missen in ongeveer 15% van de gevallen. Dit heeft tot gevolg dat een punchbiopt in 1 op de 6 BCC's het agressieve subtype niet goed identificeert. Op basis van deze resultaten hebben wij gewaarschuwd voor het gebruik van routinematige punchbiopten voor het subtypen van BCC, zowel in de dagelijkse klinische praktijk als in toekomstig klinisch onderzoek.

HOOFDSTUK 3

Als alternatief voor routinematige biopten voor BCC zijn er in de afgelopen decennia verschillende niet-invasieve beeldvormende technieken ontwikkeld om suspecte huidlaesies te beoordelen. Van deze technieken hebben meerdere klinische studies RCM als veelbelovend beschouwd voor het diagnostiseren van BCC. Er ontbrak echter een systematisch overzicht en kwaliteitsbeoordeling van deze klinische studies. Daarom hebben we een systematische review en meta-analyse uitgevoerd die in hoofdstuk 3 wordt beschreven. De referentiestandaard werd gedefinieerd als de uitkomst van histopathologische analyse van een punchbiopt of chirurgisch excisieweefsel. In elektronische databanken werd gezocht naar relevante artikelen. De kwaliteit van de geïncludeerde studies werd geëvalueerd met behulp van de QUADAS-tool om het risico op bias te beoordelen. 6 studies, met in totaal 331 histopathologische bevestigde BCC's, voldeden aan de inclusiecriteria. We vonden dat de sensitiviteit varieerde van 83% tot 100% en de specificiteit van 78% tot 97%. Ondanks de schijnbaar hoge sensitiviteit en specificiteit, hebben we erop gewezen dat onze analyse gebaseerd was op slechts zes heterogene studies met een hoog risico op bias. Aangezien toekomstig diagnostische accuratesseonderzoek naar de rol van RCM voor BCC te verwachten was, hebben wij aanbevolen om de *Standards For Reporting Diagnostic accuracy studies* (STARD)-richtlijnen te handhaven. Daarnaast adviseerden we om histopathologische beoordeling van chirurgisch excisieweefsel als referentiestandaard te gebruiken in plaats van het punchbiopt.

HOOFDSTUK 4

Hoofdstuk 4.1 behandelt het ontwerp en de opzet van onze eigen klinische gerandomiseerde gecontroleerde studie. Terwijl RCM veelbelovend leek voor het diagnostiseren en subtyperen van BCC, waren studies van hoge kwaliteit nodig om de klinische waarde en toepasbaarheid van RCM verder te onderzoeken. Onze studie was ontworpen als een open-label, niet-inferioriteit, multicenter klinische trial om het one-stop-shop-concept met behulp van RCM als diagnostisch hulpmiddel te onderzoeken voor de chirurgische behandeling van klinisch suspecte primaire BCC's. Opeenvolgende patiënten van 18 jaar en ouder met een klinisch suspecte, primaire, onbehandelde BCC, ongeacht subtype en aanwezig voor ten minste een



maand, kwamen in aanmerking voor deelname. Na schriftelijke toestemming werden patiënten willekeurig toegewezen (1:1) aan de RCM one-stop-shop (diagnose en subtypering met behulp van RCM gevolgd door directe chirurgische excisie) of standaardzorg (geplande excisie op basis van de histologische diagnose en subtype van een punchbiopt). Onze primaire uitkomst was het percentage patiënten met tumorvrije marges conform het pathologieverslag na conventionele chirurgische behandeling van BCC. Secundaire uitkomsten was het percentage BCC's dat goed werd gediagnosticeerd door RCM dan wel het punchbiopt inclusief het meest agressieve histologische subtype, de doorlooptijd van patiënten, patiënttevredenheid en mogelijke complicaties. In de periode van 3 februari tot en met 2 oktober 2015 werd deze studie uitgevoerd op de afdeling Dermatologie van het Academisch Medisch Centrum van de Universiteit van Amsterdam (coördinerend centrum) en de afdeling Dermatologie van het Nederlands Kanker Instituut (NKI) in Amsterdam. De studieresultaten zijn beschreven in hoofdstuk 4.2. We vonden dat in 73 (77%) van de 95 geïncludeerde patiënten het klinisch suspect BCC histologisch werd bevestigd in chirurgisch excisieweefsel. Alle (40/40, 100%) patiënten in de RCM one-stop-shop-groep hadden tumorvrije marges. In de standaardzorggroep werden tumorvrije marges gevonden bij bijna alle patiënten (31/33, 94%). Uit onze bevindingen bleek dat het RCM one-stop-shop-concept niet-inferieur was aan de standaardzorg in termen van tumorvrije marges na chirurgische behandeling van BCC. Wij concludeerden dat een RCM one-stop-shop geschikt lijkt voor het faciliteren van vroege diagnose en directe behandeling voor patiënten met BCC.

HOOFSTUK 5

In Hoofdstuk 5 hebben we een diagnostische analyse uitgevoerd om de nauwkeurigheid van RCM ten opzichte van het punchbiopt te beoordelen bij het diagnosticeren en subtyperen van BCC. Onze bevindingen toonden aan dat voor ervaren gebruikers RCM een vergelijkbare diagnostische nauwkeurigheid had om klinisch suspecte BCC's te diagnosticeren en te subtyperen in vergelijking met een punchbiopt. Op basis van deze bevindingen concludeerden wij dat RCM mogelijk een punchbiopt zou kunnen vervangen voor het diagnosticeren en subtyperen van een geselecteerd aantal BCC's. Echter voordat RCM een punchbiopt daadwerkelijk kan vervangen, moeten gebruikers beter in staat zijn om met behulp van RCM het BCC-subtype te bepalen. Hiervoor zijn resultaten van toekomstige prospectieve klinische studies nodig die zich richten op diagnostische nauwkeurigheid, betrouwbaarheid en BCC-subtypeafhankelijke RCM-criteria.

HOOFDSTUK 6

Aangezien RCM ook afhankelijk is van individuele morfologische patroonherkenning die onder gebruikers kan variëren, was een kritische beoordeling van de diagnostische procedure

ook vereist. In Hoofdstuk 6 werd de interbeoordelaar- en intra-beoordelaarovereenkomst van RCM bepaald voor het correct diagnosticeren en subtyperen van BCC op basis van statische RCM-beelden. In deze prospectieve betrouwbaarheidsstudie werd de diagnose en subtype van BCC onder drie beoordelaars met variërende RCM-ervaring geëvalueerd. De beoordelaars beoordeelden onafhankelijk de statische RCM-beelden van 48 casus, twee keer, met vier weken interval. We vonden dat de interbeoordelaar- en intrabeoordelaarovereenkomst van RCM betrouwbaar was voor het correct diagnosticeren van BCC en minder betrouwbaar voor het subtyperen van BCC op basis van statische RCM-beelden. RCM zou in potentie een belangrijke rol kunnen spelen in de zorg rondom BCC als het juiste subtype accuraat herkend zou kunnen worden. Hiervoor zijn toekomstige klinische studies nodig die verder onderzoek doen naar de betrouwbaarheid en specifieke BCC-subtypeafhankelijke RCM-criteria.

CORRESPONDENTIEADRES

Daniel Kadouch

E-mail: d.kadouch@centrum-oosterwal.nl